

ducible nitric oxide and synthases // Proceedings of the 2nd International Meeting on the Biology of Nitric Oxide. Enzymology, Biochemistry and Immunology, London, Sept.30-Oct.2, 1991. Portland Press London. 1992. P.7-14.

ИЗМЕНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В МОЗГЕ И ВАЗОАКТИВНЫХ РЕАКЦИЙ АОРТЫ КРЫС С ИШЕМИЕЙ-РЕПЕРFUЗИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Максимович Н.Е.

Государственный медицинский университет, г. Гродно

Введение

Патогенез синдрома ишемия-реперфузия головного мозга недостаточно изучен как в эксперименте, так и в клинических условиях. Реперфузионные процессы в тканях имеют более тяжелое течение, чем при чистой ишемии и являются следствием пролонгирования механизмов, лежащих в основе ишемического повреждения. Предполагается, что поиск путей профилактики последствий синдрома ишемия-реперфузия должен быть связан с более тщательным изучением нарушений, возникающих в предшествующий реперфузии ишемический период.

Основной тканью, которая подвергается реоксигенации и воздействию повышенного напряжения кислорода и продуктов свободнорадикальной природы в постокклюзионный период, является эндотелий сосудов. В отдельных работах кардиологического профиля показано, что последствиями реперфузии является повреждение сосудистого эндотелия и развитие его дисфункции (1). Следствием же дисфункции эндотелия (ДЭ) может быть нарушение локальной ауторегуляции кровообращения с последующим возникновением и усугублением ишемических расстройств головного мозга. Кроме этого известно, что воздействию биологически активных веществ из ишемизированной ткани могут быть подвергнуты сосуды всего организма (2).

Целью данного исследования явился анализ характера изменения некоторых показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мозговой ткани крыс и вазоактивных реакций аорты крыс с синдромом ишемия-реперфузия головного мозга (И-РГМ).

Материалы и методы исследований

Эксперименты проведены на 48 белых беспородных крысах-самцах массой 200-250 г. Моделирование реперфузионного синдрома головного мозга осуществляли в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40-50 мг/кг) путем временной окклюзии обеих общих сонных артерий (у крыс 1-й группы – 5 мин., 2-й группы – 30 мин., у крыс 3-й группы – 120 мин.) с последующим 30 мин. восстановлением кровотока. Контролем для каждой опытной группы служили крысы с аналогичной по длительности ишемией головного мозга без последующей реперфузии.

В ткани мозга изучали перекисное окисление липидов (ПОЛ). Активность процессов ПОЛ оценивали по определению концентрации диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), оснований Шиффа (ОШ), определяемых по общепринятым методикам (3). По традиционной методике *in vitro* изучали вазоактивные эндотелий зависимые и эндотелий независимые реакции аорты крыс (4). Оценку NO-синтазной активности эндотелия аорты осуществляли по изменению ее диаметра на фоне использования активатора синтеза NO ацетилхолина (АцХ, 10^{-5} М). Для выяснения роли NO в генезе вазодилаторных реакций сосудов использовали ингибитор синтеза NO - N ω -nitro-L-arginine (L-NNA, 10^{-6} М). Оценку эндотелий независимой нитрергической дилатации осуществляли аналогичным образом на фоне использования непрямого донора NO- глицеролтринитрата. Результаты обрабатывались методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента на персональном компьютере.

Результаты и их обсуждение

Изучение концентрации продуктов ПОЛ в ткани мозга крыс всех трех групп выявило зависимость их наработки от продолжительности предшествующего реперфузии ишемического периода.

У крыс I группы с продолжительностью ишемии 5 минут прирост ДК, МДА и ОШ по сравнению с дореперфузионным периодом (по данным I контрольной группы) составил $7,1 \pm 1,4\%$, $3,1 \pm 0,3\%$ и $0,6 \pm 0,09\%$, соответственно ($P > 0,05$). У крыс 2 группы с продолжительностью ишемического периода 30 мин. концентрации этих показателей увеличивались по сравнению с дореперфузионным периодом (по данным 2 контрольной группы) на $24,3 \pm 0,2\%$ (ДК), $36,0 \pm 2,4\%$ (МДА), $26,0 \pm 1,2\%$ (ОШ) ($P < 0,001$). При продолжительности ишемического периода 120 минут у крыс третьей группы с И-РГМ прирост продуктов ПОЛ по сравнению с показателями 3 контрольной группы составил для ДК - $62,86 \pm 0,1\%$, для МДА - $64,6 \pm 1,8\%$, для ОШ - $46 \pm 1,3\%$ ($P < 0,001$).

У крыс I группы с синдромом И-РГМ (продолжительность ишемии 5 мин.) имело место увеличение прироста диаметра аорты при обработке ее

раствором АцХ с $16,3 \pm 1,8\%$ до $29,2 \pm 2,24\%$ (контроль 1, $P < 0,05$). У крыс 2 группы с И-РГМ (с продолжительностью ишемического периода 30 минут) прирост диаметра аорты при ее обработке раствором АцХ составил $7,37 \pm 1,52\%$, (контроль 2 – $16,9 \pm 2,20\%$, $P < 0,001$). У крыс третьей группы с И-РГМ (продолжительность ишемического периода 120 мин.) при обработке колец аорты раствором АцХ дилататорная реакция не наступила (прирост диаметра аорты составил $1,3 \pm 0,1\%$, $P > 0,05$), в то время как в контроле 3 дилатация колец аорты в ответ на АцХ оказалась сохраненной (прирост $15,2 \pm 2,10\%$, $P < 0,001$). Дилататорная реакция аорты крыс всех групп на глицеролтринитрат была физиологически адекватной предъявленному стимулу, что свидетельствовало об отсутствии нарушений со стороны гуанилатциклазного механизма вазодилатации у крыс всех групп.

Таким образом, характер изменений эндотелий зависимой реакции аорты крыс на ацетилхолин неоднозначен при синдроме И-РГМ у крыс с различной продолжительностью предшествующего реперфузии ишемического периода. У крыс с коротким периодом ишемии (5 мин.) имеет место усиление ответной реакции на ацетилхолин. При 30 минутной продолжительности ишемического периода ответная реакция на ацетилхолин по сравнению с показателями первой группы оказалась сниженной, что свидетельствует об угнетении эндотелий зависимых вазодилататорных механизмов. Удлинение продолжительности ишемического периода до двух часов приводит к полному повреждению эндотелий зависимых механизмов вазорелаксации, проявлением чего является отсутствие дилататорных реакций в ответ на ацетилхолин.

Следовательно наработка продуктов ПОЛ и нарушения эндотелий зависимой вазодилатации аорты у крыс с И-РГМ зависят от продолжительности предшествующего реперфузии ишемического периода. Чем более продолжительный дореperфузионный ишемический период, тем более выражена степень нарушения вазоактивных реакций сосудов, зависимых от эндотелия. Полученные данные доказывают, что профилактика дисфункции эндотелия у крыс должна быть направлена на сокращение продолжительности предшествующего реперфузии периода ишемии. Учитывая характер изменений вазоактивных реакций сосудов у крыс с И-РГМ, а также изменений продуктов ПОЛ, можно сделать вывод о роли активизации процессов перекисного окисления липидов в механизмах дисфункции эндотелия у крыс с синдромом И-РГМ. Таким образом установлено, что синдром И-РГМ у крыс сопровождается развитием системной ДЭ при удлинении периода ишемии, предшествующего реперфузии. Полученные результаты свидетельствуют о важности индивидуального подхода в фармакотерапии больных с синдромом ишемия-реперфузия головного мозга при введении сосудотропных препаратов, действие которых реализуется через эндотелиальные механизмы вазорелаксации.

Литература

1. Holtz J. Peripheral Circulation: Fundamental Concepts, Comparative Aspects of Control in Specific Vascular Sections, and Lymph Flow // Comprehensive Human Physiology. - Springer-Verlag Berlin Heidelberg. - 1996. - Vol. 2. - P. 1865-1914.
2. Власов Т. Д. Системные нарушения микроциркуляции как следствие органной постишемической реперфузии // Патофизиология микроциркуляции и гемостаза.- Санкт-Петербург.- 1998.- С. 90 – 106.
3. Rice-Evans C. A., Diplock A. T., Symons M. C. R. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research. - Elsevier, 1991. – P.204.
4. Стенина О. И., Захарова О. С., Бобрышев Ю. В., Репин В. С. Повреждения эндотелия и их роль в патологии сосудистой стенки // ВИНТИ. Сер. Физиология человека и животных. Т. 38. Роль эндотелия в физиологии и патологии сосудов. М. 1989.- С.138.

**L-АРГИНИН МОДИФИЦИРУЕТ ПЕРЕНОСИМОСТЬ
ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ И ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТЫ
КРЫСАМИ ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА,
ПРЕДВАРИТЕЛЬНО НАХОДИВШИМИСЯ
НА АТЕРОГЕННОЙ ДИЕТЕ**

Максимович Н.Е.

Государственный медицинский университет, г. Гродно

Введение

В последнее время аминокислота L-Аргинин, являющаяся субстратом для образования NO, приобрела особую популярность. Отмечено ее положительное влияние на течение экспериментальных патологических процессов в сердце, печени, почках и других органах. В экспериментах на крысах показано, что L-Аргинин может быть использован для лечения ишемических расстройств мозгового кровообращения (1,4). В мозговой ткани NO выступает в качестве нейромедиатора и модулятора нервных процессов, молекулы-мессенджера в регуляции мозгового кровообращения, а также участвует в механизмах иммунной защиты мозга. Отсутствие запасов оксида азота (NO), нарушение его синтеза эндотелиальными клетками, нейронами и клетками глии в условиях дефицита кислорода может привести к трагическим последствиям.

В аптечной сети уже начали появляться коммерческие препараты L-Аргинина, что дает возможность использования данной аминокислоты для коррекции дисфункции эндотелия (ДЭ) при прединсультных состояниях.